

DEVELOPPEMENT

[Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 9, Numéro 2, 115-22, Mars - Juin 2002, La filière](#)

Auteur(s) : Michel FOK, Programme coton, Cirad, Avenue Agropolis, TA 72/09, 34398 Montpellier Cedex 5.

Résumé : Cette contribution souligne le fait que la plupart des innovations techniques ont bénéficié d'arrangements institutionnels adaptés qui ont favorisé l'adoption de pratiques techniques nouvelles. Elle met en exergue la nécessité de considérer conjointement les innovations techniques et institutionnelles pour aider à réaliser un gain de productivité qui permettrait de renforcer la place des pays cotonniers de l'Afrique de l'Ouest et du Centre dans le monde. Malgré leur intérêt, les nouvelles technologies ne constituent pas la réponse unique, comme ce serait le cas dans les pays économiquement développés, dans la conception de nouvelles techniques culturales pour ces pays africains. Ces techniques doivent d'abord être conformes aux contraintes des paysans, par exemple, en termes de limitation de main-d'œuvre ou de finance. Le comportement des petits paysans face à l'incertitude et la limitation de leurs moyens est brièvement étudié. Cette analyse permet de mettre en évidence les éléments de cahier des charges des nouvelles techniques destinées à soulager les contraintes des paysans. Des exemples de techniques possibles sont présentés. Des cas spécifiques d'interaction entre innovation technique et innovation institutionnelle sont examinés. La mise au point de techniques efficaces et adaptées exige un changement dans le financement et dans la réalisation de la recherche.

Mots-clés : coton, recherche, Afrique, innovation, stratégie des paysans, biotechnologies, semences, variétés, intensification, herbicide.

EXPOSÉ

L'allergie touche au moins trois grands systèmes physiologiques de notre organisme. Le premier est le système immunitaire, qui produit des anticorps de la classe IgE à la suite de l'exposition à un allergène. Ce sont ces anticorps qui vont nous permettre d'identifier et de suivre à la trace ces allergènes. Une ré-exposition de l'organisme aux mêmes allergènes, touchant le système inflammatoire, va entraîner la libération de médiateurs, en particulier l'histamine, et induire les symptômes de l'allergie. Les effets du système nerveux central sur les deux autres systèmes ne seront pas abordés ici.

Identification des allergènes

L'étude des allergènes du pollen de graminées constitue un bon exemple pour notre propos d'aujourd'hui, car ces allergènes sont très bien connus, beaucoup mieux que ceux des principales sources d'allergènes alimentaires telles que la farine de blé, mais ils présentent quelques analogies avec ces derniers.

En effet, lorsqu'un extrait de grains de pollen est analysé par la technique d'électrophorèse bidimensionnelle, qui est actuellement la technique la plus puissante d'étude du répertoire des protéines et donc des allergènes, on obtient un ensemble de taches de protéines. De cet ensemble de taches nous allons détecter celles qui sont des allergènes.

Pour cela, on prend une empreinte du gel, que l'on peut colorer avec de l'encre de Chine. L'empreinte peut alors être incubée avec le sérum d'un malade allergique au pollen de graminée. Il suffit de visualiser les protéines reconnues par les IgE du sérum de ce malade. On obtient ainsi un tableau des allergènes reconnus par le malade, allergènes qui peuvent être très nombreux ([figure](#)). On sait désormais que chaque source d'allergène peut contenir en moyenne une dizaine de molécules d'allergènes. Si le nombre de taches détectées dans cette expérience est en fait bien supérieur à 10 taches (il y en a peut-être plus d'une centaine) c'est que la nature « bégaye » : elle exprime par plusieurs taches de protéines l'information contenue dans un seul gène codant pour une seule séquence protéique. Parfois il n'y a que quatre ou cinq taches correspondant à l'expression d'un allergène : on appelle ces taches des isoallergènes, par exemple l'allergène majeur n° 1 du dactyle (Dac g 1, [figure](#)). Parfois la réalité est plus complexe. C'est le cas de l'allergène du groupe 5 du pollen de graminées ou de l'allergène majeur du pollen de bouleau, Bet v 1, qui s'expriment chacun par plus d'une vingtaine d'isoformes.

Dans ces deux cas on a montré que plusieurs gènes codent pour cet ensemble complexe d'isoallergènes. Mais ces gènes, que l'on appellera « redondants » dans ce qui suit, sont presque identiques entre eux. Parfois un seul acide aminé est changé d'une isoforme à l'autre dans une chaîne protéique qui en comporte plus de 300,

provenant d'une seule mutation ou modification de la chaîne polynucléotidique. Lorsque l'on connaît la fonction de ces protéines et que l'on sait l'évaluer, il est prouvé que toutes ces isoformes ont des activités similaires sinon identiques. Dans le cas de l'allergène de groupe 5 du pollen de graminée (voir dans la [figure](#) le sous-groupe 5a), une telle modification minime de la séquence en acides aminés de la protéine entraîne une modification de la structure de la molécule allergénique qui peut ne plus être reconnue par certains malades, cela correspondant à la destruction d'un épitope allergénique reconnu par ces malades ([figure](#)).

En fait, pour rendre anallergique un tel extrait, pour supprimer l'ensemble des allergènes présents dans cette figure, on estime qu'il faudrait supprimer ou modifier l'expression d'environ 40 à 50 gènes dans la plante hôte. Une vingtaine d'entre eux pourraient sûrement être supprimés sans conséquence majeure pour la plante. En effet, ils seraient choisis parmi les gènes « redondants ». Leur disparition entraînerait vraisemblablement une sur-expression du gène quasi identique qui aura été préservé afin de respecter la fonction dévolue à la protéine considérée. Il faudra s'assurer cependant que cette suppression ne s'accompagne pas de l'expression de nouvelles protéines, non exprimées jusqu'à présent par le génome habituellement pléthorique des plantes cultivées, auquel cas on se retrouverait devant une toute nouvelle situation, la production par la plante de protéines auxquelles l'homme n'a jamais été exposé et qui pourraient être de nouveaux allergènes au fur et à mesure de l'exposition humaine, surtout d'individus atopiques, aux aliments et pollens dérivés de ces plantes nouvellement modifiées.

Pour les 20 ou 30 autres gènes restants, codants pour des allergènes indispensables à la vie de la plante, la solution génétique de leur allergénicité passerait dans un premier temps par leur modification très ciblée qui tenterait d'altérer les épitopes reconnus par la majorité des IgE de sujets allergiques à ces molécules sans trop modifier leur fonction vitale pour la survie de la plante. Là encore, de nombreuses études seront nécessaires pour guider le généticien dans son choix des modifications à apporter aux gènes afin que ces « frappes chirurgicales » soient à la fois efficaces du point de vue de la réduction de l'allergénicité et de la réactivité allergénique, sans induire un handicap fonctionnel trop important à la plante. Celle-ci pourrait être alors tentée de pallier cette défaillance provoquée, en activant de nouveaux gènes, silencieux jusqu'à présent, conduisant à la production de nouvelles protéines, responsables de la même fonction que la molécule modifiée, mais potentiellement allergéniques comme nous venons déjà de le voir.

Dans un deuxième temps, lorsque les progrès de la recherche auront permis de répondre à la grande question que nous nous posons « Pourquoi un allergène est-il un allergène ? », on peut espérer que l'on pourra prévoir qu'une séquence protéique donnée sera un allergène. Il sera alors possible de remplacer, dans le génome d'une plante produisant un allergène, le gène codant pour cet allergène par celui qui est codant pour une molécule qui n'aurait aucune chance de devenir un allergène mais qui assurerait à la plante la même fonction que l'allergène.

Hélas, nous n'avons toujours pas la réponse à cette question. Plusieurs centaines d'allergènes sont connus dans leur structure linéaire et une cinquantaine d'entre eux sont connus dans leur structure tridimensionnelle après cristallisation. Mais on ne sait toujours pas pourquoi un allergène possède de telles propriétés. Cependant, le cas du blé en fleur, dans la nature, est intéressant : le pollen de blé semble nettement moins allergisant, à masse égale, que celui des graminées fourragères. Ce fait est probablement le résultat d'un très grand nombre de « manipulations génétiques » naturelles ou induites par les sélections humaines des graminées céréalières.

Conclusion

Si l'on souhaite réduire l'exposition aux allergènes d'origine végétale, alimentaire (farines, légumes) ou anémophile, tels que les pollens provenant des plantes, il convient d'abord de gérer ce risque dès la sélection des semences. En 1986, une thèse codirigée au sein de notre laboratoire a porté sur le contenu en allergènes de 15 variétés de la graminée fourragère *Dactylis glomerata*. Nous avons montré qu'il existe des variétés de cette plante qui produisent « naturellement » moins d'allergènes que d'autres. Si ces résultats n'ont pas, en leur temps, attiré l'attention des semenciers, il n'est peut-être pas trop tard aujourd'hui pour prendre en considération ce risque lié à certaines plantes de nos divers environnements. L'allergie aux pollens de graminées touche 10 à 15 % de notre population, beaucoup plus que l'allergie alimentaire aux farines de céréales (moins de 1 % de notre population). Cependant dans les deux cas, une réduction des teneurs en allergènes des graminées serait fortement souhaitable. La sélection, telle qu'elle est opérée actuellement, peut déjà offrir des perspectives très intéressantes de réduction de la teneur en allergènes de certaines plantes. Toutefois, la transgénèse, qui permet de modifier et d'agir plus finement sur le génome, devrait certainement contribuer à réduire plus efficacement encore notre exposition aux allergènes. Les rares tentatives qui ont été faites dans ce but depuis 1990, en particulier au Japon, concernant le riz, et l'absence de résultats publiés,

montrent la difficulté de cette entreprise. Les progrès accumulés depuis cette date, tant dans la connaissance du génome des plantes que sur la nature des allergènes, permettent d'espérer une évolution favorable dans ce domaine.

Discussion

- *M. Schwartz*. Ce dernier exposé est quelque peu ambivalent, car il donne l'impression que le nombre d'allergènes est très important dans certaines plantes, au point de rendre illusoire l'espoir de tous les modifier, même à terme. Mais, d'un autre côté, on constate que parmi les semences existantes, le nombre d'allergènes varie considérablement. Les variations que propose la nature peuvent donc peut-être nous apporter un appui utile, en recourant aux OGM.

- *G. Peltre*. Comme l'a dit Madame Moneret-Vautrin, la prédiction est très difficile. On peut toutefois mentionner la présence des IgG4, qui sont également des Th2 accessibles, et qui pourraient revêtir un caractère prédictif, dans une certaine mesure : si un malade n'a pas encore d'IgE mais dispose d'IgG4, ceux-ci pourraient peut-être annoncer une évolution future vers les IgE.

- *D.A. Moneret-Vautrin*. C'est exact. Mais il n'existe pas de consensus sur les IgG4. Il faut savoir que ce sont les mêmes lymphocytes (Th2) qui, à un certain moment de l'évolution naturelle de l'allergie alimentaire, « switchent » des IgE spécifiques aux IgG4 spécifiques. Mais le *switching* étant mal connu, de même que le risque de *switching* inverse qu'il comporte peut-être, j'ai préféré ne pas évoquer ce sujet, d'autant plus que les travaux sont très peu nombreux.

- *I**. Est-il vrai que la proportion des individus allergiques augmente dans la population et sait-on pourquoi ? S'agit-il surtout des allergies alimentaires ou des allergies liées aux pollens ?

- *D.A. Moneret-Vautrin*. En effet, cette proportion a plus que doublé depuis les années 1970. Nous nous intéressons à la multiplicité des facteurs qui, pris isolément, contribuent à expliquer partiellement cette évolution. Dans le cas des allergies alimentaires, je ne prendrai qu'un exemple, encore très peu connu : on déglutit le diesel. Il semble bien que l'aliment, associé au diesel dans des modèles expérimentaux, rompt la tolérance naturelle et favorise l'allergie. Promener des enfants dans le centre de Paris, au ras des échappements de diesel, est probablement à déconseiller. Il existe de nombreux autres facteurs. Les travaux actuels portent notamment sur les régulations immunitaires liées à la flore intestinale.

- *L. Guenet*. L'arbre de décision évoqué par Madame Moneret-Vautrin, n'est pas utilisé actuellement dans l'évaluation des risques allergiques liés aux OGM. L'allergénicité est testée principalement au regard de la protéine, sans prise en compte du risque allergique de la plante entière. Une évaluation plus approfondie de l'allergénicité, en lien avec cet outil, a-t-elle des chances d'être intégrée dans l'évaluation des OGM ?

- *D.A. Moneret-Vautrin*. Je ne fais pas partie des instances réglementaires, ce qui me place dans un certain embarras quant à la première partie de votre question. Pour l'heure, ce sont les industries agroalimentaires américaines qui utilisent cet arbre de décision, avalisé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et existant depuis 1996. Le rapport européen de janvier 2001 que j'évoquais, va sans doute nourrir la réflexion pour que des agences d'État, et non des industries agroalimentaires, mettent au point et suivent les recommandations de ces méthodes d'évaluation.

- *M. Schwartz*. Il existe déjà des règles, en matière d'allergies, à l'heure actuelle. Il faut donc voir dans quelle mesure il serait utile de les faire évoluer.

- *I*. En ce qui concerne la prévision du risque allergénique, y a-t-il beaucoup à espérer de l'amélioration des techniques de digestion *in vitro*, par exemple au moyen de cellules séquentielles, permettant d'obtenir un mélange de peptides et d'acides-amino certainement très intéressant ? Qu'en pensez-vous ?

- *D.A. Moneret-Vautrin*. N'étant pas chercheur de laboratoire, je n'ai pas d'avis personnel sur ce point. Mais vous remarquerez que, dans l'arbre d'évaluation, cette étape est la troisième. En allant du certain au moins certain, on part de l'homologie de séquences, qui est très importante, sachant que les banques de données s'enrichissent tous les mois de nouvelles séquences. Cette évaluation sera donc de plus en plus précise. Ensuite, réaliser un *screening* avec toutes les possibilités des IgE existantes dans la population, constituerait à l'évidence un excellent barrage. Mais cela n'interviendrait qu'en troisième position. Je crois que cet ordre est mûrement réfléchi.

- *C. Herouet*. Je suis toxicologue réglementaire. Qu'en est-il de l'exposition au regard du risque allergénique : une dose-seuil est-elle nécessaire pour induire une exposition ou des symptômes cliniques ?

- *D.A. Moneret-Vautrin*. Nous avons peu évoqué deux aspects différents du risque allergique. Le premier est

le risque de réaction allergique chez un individu sensibilisé. Le second est la possibilité d'être sensibilisé à une substance. Pour le premier, on commence tout juste à avoir des connaissances sur la fraction d'une population allergique à un aliment donné, qui répond à des doses minimales. On peut alors calculer, en fonction de la ration protéique d'un aliment et compte tenu de la limite de sensibilité détectée, la quantité de protéine qui peut être incorporée à l'aliment. Mais cela relève désormais de la recherche clinique. Si, par exemple, 1 mg de protéine fait réagir 25 % d'une population allergique à un aliment, ce n'est pas la même chose que si la même dose ne fait réagir que 1 % de cette population : on ne recherche pas la protection absolue et sans doute un objectif de protection de 95 % d'une population semble-t-il raisonnable. Les données sont encore rares mais commencent à être réunies. Mais, encore une fois, il faut étudier chaque allergène au cas par cas, comme pour les vérifications des OGM. Pour répondre à la seconde partie de votre question, il n'existe aucune étude indiquant quelle est la quantité de protéine qui permettrait d'induire une sensibilisation. D'abord, en effet, il existe un potentiel allergénique variant avec les protéines : pour un allergène faible, comme l'épinard, la quantité serait sans doute bien plus faible que pour un allergène fort comme l'arachide. Mais ce n'est pas connu. Taylor a proposé, dans un article récent, de déduire une éventuelle sensibilisation d'un enfant d'après les quantités qui passent par le lait maternel. Mais il ne s'agit que d'une amorce de réflexion.

- I. Concernant le dernier volet de l'arbre de décision présenté et la recherche d'immunogénicité sur les modèles animaux, n'est-ce pas le point sur lequel on risque ? Quelle part faites-vous entre cette recherche sur l'animal de laboratoire et ce qui pourrait être un volet complémentaire d'allergovigilance ?

- D.A. Moneret-Vautrin. Dans le rapport des experts FAO/OMS, il est proposé d'envisager pour l'avenir des modèles animaux. Mais cela relève clairement, à ce jour, de la prospective. Un modèle de souris a été utilisé par Sampson et semble très convenable. Il l'a utilisé pour ses études sur l'allergie à l'arachide. Il ne l'a pas appliqué à une prospective d'immunogénicité. On ne peut en dire plus. Pour autant, à plus court terme, si les médecins connaissent la commercialisation d'un produit et peuvent se procurer, par l'Agence française pour la sécurité sanitaire des aliments (Afssa), la protéine transgénique, alors ils pourront créer un réseau clinique de pharmaco-vigilance, qui commence du reste à fonctionner depuis cette année. Mais cela appelle une organisation clinique qui relève de la santé publique. Il faut sans doute travailler à l'évolution des mentalités du milieu médical pour obtenir un réseau d'allergologues. Cela est possible en France, en raison du nombre de ces spécialistes, à la différence d'autres pays d'Europe.

G. Peltre. Concernant la pertinence des modèles animaux, on peut induire des IgE contre n'importe quoi chez l'animal, pourvu que l'on réunisse les conditions nécessaires sur le plan des quantités, des moyens d'injection et des adjuvants. Telle est la combinaison qu'il faut réunir.

* Texte de la conférence prononcée dans le cadre du Colloque OGM et bénéfices pour la santé organisé par l'Afssa les 17 et 18 décembre 2001 à Paris. * I = intervenant dans l'assistance.

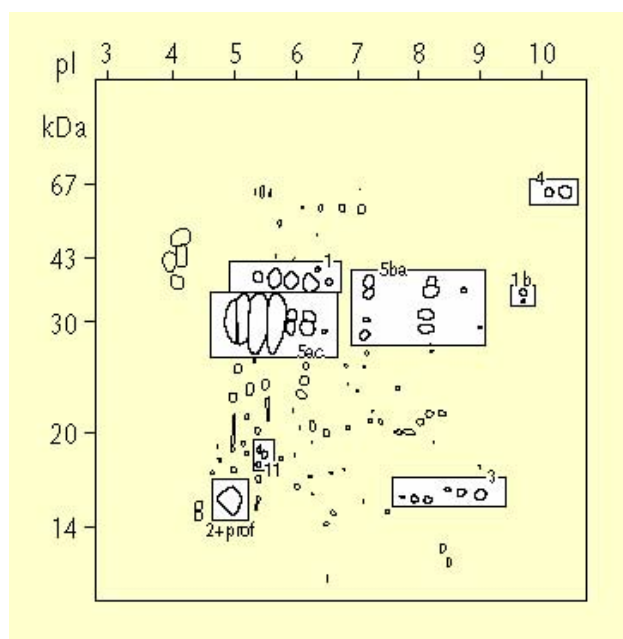


Figure. Répertoire de allergènes du pollen de *Dactylis glomerata*